

## EVALUAREA INDICILOR BIOCHIMICI AI SERULUI SANGUIN LA FEMELE DE ȘOBOLAN GESTANTE EXPUSE CRONIC LA BIFENILI POLICLORURAȚI

Raisa Sîrcu – dr. în șt. biol., Mariana Zavtoni – cercet. șt.,  
Iurie Pânzaru – dr. în șt. med., conf. univ., Octavian Grama – cercet. șt.,  
Centrul Național de Sănătate Publică  
e-mail: rsircu@cnspl.md, tel. 022 57-46-34

### Rezumat

S-a efectuat evaluarea indicilor biochimici ai serului sanguin la femele de șobolan gestante expuse cronic la bifenili policlorurați. S-a stabilit, că la acțiunea dozelor mici de xenobiotic studiat, în organismul animalelor de laborator au loc modificări ale proceselor metabolice, care se caracterizează prin micșorarea activității transaminazelor hepatice, ALT și AST. Veridic a scăzut conținutul de creatinină și fosfor în grupul experimental de animale.

**Cuvinte-cheie:** bifenili policlorurați, expunere cronică, animale de laborator, parametrii biochimici, procese metabolice

### Summary. Assessment of biochemical parameters of blood pregnant rats under chronic exposure of the polychlorinated biphenyls

The assessment of biochemical parameters in pregnant rats was carried out at chronic exposure of polychlorinated biphenyls. According to the obtained results, small doses of mentioned xenobiotic induce metabolic changes in the organism of experimental animals. These changes are manifested through decrease of the transamination enzymes activity (ALT, AST) and also of creatinine and phosphorus content.

**Key words:** polychlorinated biphenyls, chronic exposure, experimental animals, biochemical parameters, metabolic processes

### Резюме. Оценка биохимических показателей сыворотки крови беременных крыс при хроническом воздействии полихлорированных бифенилов

В статье представлена оценка биохимических параметров основных видов обмена веществ беременных крыс при хроническом воздействии полихлорированных бифенилов. Показано, что при воздействии малых доз изучаемого ксенобиотика в организме экспериментальных животных происходят метаболические изменения, характеризующиеся снижением активности ферментов трансаминирования, АЛТ и АСТ, а также достоверным снижением содержания креатинина и фосфора.

**Ключевые слова:** полихлорированные бифенилы, хроническое воздействие, экспериментальные животные, биохимические параметры, метаболические процессы

### Introducere

Impactul expunerii cronice a bifenililor policlorurați (BPC) asupra organismului femelelor de șobolan gestante a fost studiat în cadrul proiectului instituțional „Estimarea nivelului contaminării mediului înconjurător și organismului uman cu bifenili policlorurați și alți compuși organici persistenti și elaborarea măsurilor de diminuare a impactului lor nociv”.

BPC sunt compuși izomerici complecși cu număr diferit de atomi de clor. Bifenilii policlorurați au fost intens utilizați în diferite ramuri ale economiei naționale, în special ca dielectric la transformatoare și condensatoare. BPC se formează nu doar în procesele de sinteză chimică, ci și în timpul arderii materialelor și substanțelor ce conțin compuși organoclorurați, precum și în timpul arderii deșeurilor menajere.

BPC sunt produse periculoase, datorită persistenței acestora în mediul înconjurător, capacității lor de bioacumulare, faptul că nu se degradează în mediul

ambiant și cauzează efecte adverse și toxice asupra organismelor expuse la aceste substanțe [8].

În literatura de specialitate nu sunt date suficiente privind impactul toxic al dozelor mici de BPC (care nu depășesc limitele stabilite) asupra organismului femelelor de șobolani gestante. În acest context, scopul acestei lucrări a fost de a evalua parametrii biochimici a principalelor procese metabolice la expunerea cronică a xenobioticelor din grupul BPC asupra organismului femelelor de șobolan gestante.

### Material și metode

Au fost utilizate metode standardizate aprobate pentru determinarea parametrilor biochimici [1,3]. Concentrațiile parametrilor studiați au fost determinate la analizatoarele biochimice STAR DUST MC 15 (Germania) și STAT FAX 3300 (USA). Au fost folosite seturi biochimice ale companiei ELITECH diagnostics.

În modelul experimental au fost incluse femelele

gestante de șobolan tratate cu BPC în concentrație de 1 mg/kg de greutate corporală. Soluția apoasă de BPC a fost introdusă *per os* timp de 3 luni [6].

### Rezultate și discuții

**Studierea metabolismului proteic.** Starea metabolismului proteic la expunerea cronică de BPC a fost estimată după conținutul de proteine totale, albumină, uree, creatinină și acid uric.

După cum este remarcat în tabelul 1, în timpul expunerii cronice la BPC conținutul de *proteine totale* are tendințe de micșorare. În grupul experimental de animale, acest indicator a constituit  $66,6 \pm 3,4$  g/l, în grupul martor -  $70,8 \pm 1,1$  g/l. Conținutul de *albumină* în aceleași condiții experimentale s-a modificat în felul următor: în grupul martor, fiind egal cu  $29,2 \pm 2,8$  g/l, în grupul experimental -  $25,8 \pm 1,0$  g/l.

Tabelul 1

### Parametrii biochimici ai serului sanguin la șobolani în cadrul expunerii la BPC

Indicii studiați	Grupul	
	Control	BPC
proteine totale, g/l	$70,8 \pm 1,1$	$66,6 \pm 3,4$
albumine, g/l	$29,2 \pm 2,8$	$25,8 \pm 1,0$
uree, mmol/l	$7,5 \pm 0,8$	$6,7 \pm 0,6$
creatinina, mmol/l	$61,5 \pm 1,5$	$53,1 \pm 0,0$
acid uric, mkmol/l	$382,8 \pm 92,6$	$721,9 \pm 444,6$
ALT, mkat/l	$0,4 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$
AST, mkat/l	$1,4 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,3$
FA, U/l	$159,3 \pm 15,9$	$176,7 \pm 31,1$
GGT, U/l	$2,3 \pm 0,2$	$2,322 \pm 1,1$
alfa-amilaza, U/L	$793,4 \pm 84,0$	$753,4 \pm 67,7$
glucoză, mmol/l	$6,9 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,6$
acidul lactic, mmol/l	$7,5 \pm 0,8$	$8,9 \pm 2,3$
colesterolul, mmol/l	$1,9 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$
trigliceride, mmol/l	$1,6 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,9$
Ca, mmol/l	$2,3 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$
P, mmol/l	$2,9 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,2$
Mg, mmol/l	$1,1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$

Evaluarea modificărilor produselor finale a metabolismului proteic, după cum ureea, creatinina, acidul uric, demonstrează că la expunerea cronică la BPC se reduce semnificativ nivelul *creatininei* serice ( $53,1 \pm 0,0$  mmol/l,  $P < 0,001$ ), în comparație cu valorile de control ( $61,5 \pm 1,5$  mmol). Conținutul de *uree* în grupul BPC se micșorează și constituie  $6,7 \pm 0,6$  mmol/l în comparație cu grupul martor egal cu  $7,5 \pm 0,8$  mmol/l.

Nivelul conținutului de *acid uric* în grupul expus cronic la BPC diferă în mod semnificativ de nivelul de control, dar aceste diferențe nu poartă un caracter veridic din cauza naturii variațiilor individu-

ale în conținutul acestui parametru. Astfel, în grupul martor conținutul de acid uric este egal cu  $382,8 \pm 92,6$  mkmol/l, în grupul experimental -  $721,9 \pm 444,6$  mkmol/l.

De menționat, acțiunea cronică a BPC cauzează anumite modificări ale metabolismului proteic la femelele de șobolan gestante. Dintre indicii studiați a scăzut veridic conținutul de creatinină.

**Studierea activității enzimatice.** În cadrul expunerii cronice la BPC în serul femelelor de șobolan gestante s-a studiat activitatea enzimatică a următorilor fermenți: *alaninaminotransferaza* (ALT), *aspartataminotransferaza* (AST), *fosfataza alcalină* (FA), *gamma-glutamilttransferaza* (GGT), *alfa-amilaza*. În tabelul 1 sunt prezentate datele privind studiarea modificărilor indicatorilor enumerați în expunerea cronică la BPC a organismului femelelor de șobolan gestante.

Analiza datelor arată, că activitatea transaminazelor ALT și AST variază în mod similar, și scade veridic în grupul experimental de animale în comparație cu grupul martor. Activitatea ALT în acest caz se micșorează până la  $0,2 \pm 0,1$  mkat/l,  $P < 0,05$ , comparativ cu controlul -  $0,4 \pm 0,1$  mkat/l. Activitatea AST în condiții experimentale se micșorează până la  $0,6 \pm 0,3$  mkat/l,  $P < 0,05$ , în comparație cu activitatea din grupul martor, egală cu  $1,4 \pm 0,1$  mkat/l.

Activitatea *fosfatazei alcaline* a serului sanguin la șobolani în procesul de expunere cronică la BPC, comparativ cu nivelul de control egal cu  $159,3 \pm 15,9$  U/l, se mărește și constituie  $176,7 \pm 31,1$  U/l. Activitatea enzimei *gamma-glutamilttransferaza* în grupul de animale experimentale și martor nu diferă și este egală cu  $2,32$  U/l. Activitatea enzimei *alfaamilaza* în serul sanguin a femelelor de șobolan la expunere cronică la BPC diferă în mod neesențial de nivelul de control. Se observă tendință de micșorare a activității acestei enzime la otrăvire cu BPC. Valoarea înregistrată constituie  $753,4 \pm 67,7$  U/l cu  $793,4 \pm 84,0$  U/l în control.

Astfel, în procesul de expunere cronică la BPC a organismului femelelor de șobolan gestante se înregistrează o creștere semnificativă a activității enzimelor ALT și AST.

**Studierea metabolismului glucidic.** După conținutul de *acid lactic* și *glucoză* se apreciază starea metabolismului glucidic al organismului. În tabelul 1 sunt prezentate datele cu privire la schimbarea glucozei și acidului lactic în serul sanguin la femelele de șobolan în procesul de expunere cronică la BPC.

În condițiile acțiunii cronice a BPC se înregistrează modificări minore ale metabolismului glucidic în organismul animalelor din grupul experimental. Conținutul de glucoză din sânge în procesul de expunere

la BPC creşte până la  $7,5 \pm 0,6$  mmol/l, iar controlul constituie  $6,9 \pm 0,4$  mmol/l. Conţinutul de acid lactic, de asemenea, se măreşte la animalele din grupul experimental şi constituie  $8,9 \pm 2,3$  mmol/l.

**Studierea metabolismului lipidic.** Starea metabolismului lipidic în condiţii experimentale a fost evaluată după datele modificărilor *colesterolului* şi *trigliceridelor*. Din tabelul 1 se observă că conţinutul de colesterol la animalele din grupul experimental se reduce până la  $1,5 \pm 0,1$  mmol/l în comparaţie cu conţinutul din grupul martor –  $1,9 \pm 0,2$  mmol/l. Însă datele modificărilor nu au caracter veridic. Modificarea conţinutului de trigliceride în expunerea cronică la BPC are loc în felul următor. În grupul experimental de animale şi cel martor nivelul de trigliceride în serul sanguin nu au diferenţe. Astfel, valorile stabilite pentru ambele grupe se află practic în aceleaşi limite, corespunzător  $1,6 \pm 0,9$  mmol/l şi  $1,6 \pm 0,3$  mmol/l.

Starea metabolismului pigmentar a fost evaluată prin modificarea *bilirubinei* în serul sanguin al şobolanilor. Analiza conţinutului de bilirubină indică faptul, că în comparaţie cu control ( $1,8 \pm 0,2$  mmol/l), în expunerea cronică la BPC nivelul acestui indicator tinde să se micşoreze şi constituie  $1,6 \pm 0,9$  mmol/l.

Astfel, în expunerea cronică la BPC nu au loc schimbări esenţiale în conţinutul de bilirubină a serului sanguin la femelele de şobolan gestante.

După modificarea conţinutului de calciu, magneziu şi fosfor în sângele animalelor experimentale se poate evalua starea *metabolismului mineral*.

Modificările *calciului* şi *fosforului* în procesul de expunere cronică la BPC posedă tendinţe de descensiune (tabelul 1). Conţinutul de calciu se micşorează până la  $1,9 \pm 0,2$  mmol/l atunci când conţinutul în control este  $2,3 \pm 0,1$  mmol/l. Nivelul fosforului se micşorează până la  $1,6 \pm 0,2$  mmol/l, **P<0,05**, comparativ cu conţinutul în control, egal cu  $2,9 \pm 0,5$  mmol/l. Conţinutul de *magneziu* în grupurile experimentale se măreşte neesenţial şi este egal cu  $1,3 \pm 0,1$  mmol/l. În grupul martor de animale conţinutul acestui indice este de  $1,1 \pm 0,2$  mmol/l.

Compararea parametrilor studiaţi indică că în expunerea cronică la BPC nu au loc schimbări semnificative în metabolismul mineral din organismul femelelor de şobolan gestante.

Astfel, studiarea indicatorilor biochimici ai serului sanguin a femelelor de şobolan gestante expuse cronic la BPC, demonstrează că se modifică veridic indicatorul metabolismului proteic, şi anume creatinina. Dintre enzimele studiate se modifică în mod veridic activitatea transaminazelor ALT şi AST. Activitatea enzimelor menţionate se diminuează în comparaţie cu activitatea în grupul martor de animale. Analiza metabolismului mineral indică, că în cazul expunerii

cronice la BPC se micşorează semnificativ nivelul de fosfor în sângele animalelor experimentale.

În expunerea cronică a organismului femelelor de şobolan gestante la BPC se înregistrează o diminuare statistic veridică a activităţii enzimelor ALT şi AST. Diminuarea activităţii enzimelor sub acţiunea xenobioticilor poate fi consecinţă a trei efecte: suprimarea procesului de sinteză a apoenzimei şi cofactorilor, activarea de distrugere, inhibarea activităţii specifice. Este posibil să presupunem că în acest caz există un prim efect, ca consecinţă a deficitului de vitamina B<sub>6</sub> care serveşte ca cofactor pentru enzimele ALT şi AST. Modificările nivelului de vitamina B<sub>6</sub> (piridoxal) sunt sezoniere, care coincid cu timpul experimentului, conţinutul de piridoxal, de asemenea, se modifică în timpul sarcinii. Activitatea fosfatazei alcaline este testul cel mai specific al funcţiei hepatice. Reacţia de răspuns a organismului la expunerea cronică la BPC, se manifestată prin schimbarea activităţii enzimelor fosfataza alcalină şi gamma-glutamyltransferaza. Modificările activităţii ale alfa-amilazei în aceste condiţii experimentale nu sunt esenţiale.

Scăderea conţinutului de creatinină în expunerea cronică la BPC, probabil, are loc ca urmare a reducerii conţinutului de fosfor în sângele animalelor din grupurile experimentale. Micşorarea conţinutului acestui macroelement afectează procesele de fosforilare în ficat, care duc la diminuarea sintezei creatininfosfatului în ţesutul muscular, apoi şi a creatininei.

În urma analizei investigaţiilor biochimice a serului sanguin la femelele de şobolan gestante expuse la BPC a fost stabilit tipul de modificări biochimice în: metabolismul proteic, exprimat printr-o scădere veridică a conţinutului de creatinină; metabolismul glucidic, însoţit de instabilitatea nivelului de glucoză şi acid lactic; metabolismul lipidic; metabolismul bilirubinei; metabolismul mineral cu o scădere a nivelului de fosfor; activitatea enzimelor studiate, exprimate, practic, prin reducerea activităţii enzimelor de transaminare, ALT şi AST. Administrarea dozelor mici de BPC afectează parenchimul hepatic la animalele experimentale şi, în consecinţă, duc la schimbarea profilului biochimic în organismul animalelor experimentale. Astfel, influenţa factorilor de mediu de intensitate scăzută asupra organismului animalelor experimentale, contribuie la apariţia unor reacţii nespecifice care se află la limita dintre normă şi patologie. Procesul patologic care se dezvoltă în ficat, de obicei, este urmare a dezechilibrului metabolismului celular şi diminuare a proceselor de detoxifiere. Starea premorbidă este specifică pentru bolile cronice, care se dezvoltă într-o perioadă considerabilă de timp [2,4,5,7].

### Concluzii:

1. A fost dovedit, că în organismul animalelor de laborator expuse cronic la bifenili policlorurați au loc modificări ale proceselor metabolice. Sub acțiunea acestor poluanți se observă modificări în profilul biochimic, care se caracterizează prin micșorarea activității transaminazelor hepatice, ALT și AST. La fel au scăzut veridic conținutul de creatinină și fosfor în grupul experimental de animale.

2. Impactul xenobioticilor studiați se exprimă prin modificări în profilul biochimic a organismului cu declanșarea proceselor patologice hepatice și dezvoltarea stării premorbide a organismului.

### Bibliografie

1. Gudumac V., Niguleanu V., Andrieș L. *Bazele normative ale activității laboratoarelor de diagnostic clinic*. Chișinău, 2006; p. 256-276.

2. Coe J.E., Ishak K.G., Ross M.J. *Estrogen-induced hepatic toxicity and hepatic cancer: differences between two closely related hamster species*. *Liver*, 1998; v.18, N.5: 343-51.

3. Gudumac V., Baciuc E., Marin V. și al. *Investigații enzimatice*. Elaborare metodică. Chișinău, p.37.

4. Бреслер В.М., *Организм защищается от загрязнения*. Наука и жизнь, 1989; № 7: 45-8.

5. Кузьмина Л.П., Тарасова Л.А., *Биохимический профиль организма: теоретические и практические аспекты изучения и оценки в медицине труда*. Медицина труда и промышленная экология, 2000; № 7: 1-7.

6. Куценко С.А., *Основы токсикологии*. Санкт-Петербург, 2003; т.4: 720.

7. Оковитый С.В., *Клиническая фармакология гепатопротекторов*. Фарминдекс, М., 2002; № 3: 28-38.

8. *Полхлорированные бифенилы и терфенилы*. Совместное издание Программы ООН по окружающей среде и Всемирной Организации Здравоохранения. Женева, ВОЗ, 1980; с. 98.